

Neuromodulação em doenças neurodegenerativas: técnicas emergentes para Parkinson e esclerose múltipla

Jefferson Borges de Oliveira

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul-PUCRS /Neurologista e Doutorando em Neurociências

Rafael Glória Zatta

Universidade Severino Sombra-RJ, UFRJ e FMP/Neurologista e Neuropediatra

Robson Lázaro

Faculdade de Medicina de Jundiaí/Médico

Cassiano Eduardo Trindade Goulart

*Fundacion Barcelo Buenos Aires Argentina, HSVP/RS, UFFS/RS/ Pediatra e Cancerologia infantojuvenil e
Título de intensivíssimo pediátrico-AMIB*

Luciane Martignoni

*UPF-RS, HSVP-RS, UFFS-RS e UNIOESTE/Campus Francisco Beltrão-PR/Pediatra, Alergia e Imunologia
Pediátrica,
Título da ASBAI e
Professora de pediatria*

Maria Eduarda Bresolin Ribeiro

Universidade do Oeste de Santa Catarina/Médica

Ana Renata Toledo

*Escola de Medicina Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul-PUCRS, Membro do Grupo de
Pesquisa de Inflamação e Senescência Celular-ISENESC/Médica, Mestre e Doutoranda do Programa de Pós-
Graduação em Pediatria e Saúde da Criança*

Débora Braga Caetano de Souza

Universidade de Ribeirão Preto-Unaerp/Geriátrica, medicina intensiva e Residência em clínica médica

Veronica Damacena kunrath

*Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul-PUCRS/Fisioterapeuta e Mestranda em neurociência,
foco em Neurogênese e Medicina de precisão*

Fabício Duarte de Almeida

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro-UFRRJ/Fisioterapeuta e Engenharia Biomédica

Tiago Zani

Escola Superior São Francisco de Assis-ESFA/Farmácia e Saúde Coletiva

Victor Edgar Pitzer Neto

Universidade de Cruz e Universidade Federal de Pelotas/Fisioterapeuta e Mestre em Atividade Física e Saúde

Resumo

Este estudo analisa o uso da neuromodulação como abordagem terapêutica inovadora para doenças neurodegenerativas, com foco na doença de Parkinson e na esclerose múltipla. Métodos como estimulação cerebral profunda (DBS), estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS), estimulação magnética

transcraniana (TMS) e neurofeedback são discutidos em termos de mecanismos de ação, eficácia clínica e limitações. Avanços em dispositivos implantáveis inteligentes, capazes de ajustar parâmetros de estimulação em tempo real com base em sinais neurais, são analisados, destacando sistemas adaptativos em Parkinson e propostas de ajuste dinâmico em esclerose múltipla. A revisão engloba evidências clínicas recentes, parâmetros de estimulação, seleção de pacientes e resultados sintomáticos (motor, cognitivo e qualidade de vida). Apesar de resultados promissores em estudos piloto e ensaios controlados, apontam-se lacunas, como a necessidade de ensaios clínicos multicêntricos, protocolos padronizados e avaliação de segurança a longo prazo. A potencial combinação de modalidades (por exemplo, tDCS associada à reabilitação motora em Parkinson ou TMS para sintomas neuropsiquiátricos em esclerose múltipla) é discutida. Conclui-se que a neuromodulação representa uma fronteira terapêutica promissora, com potencial para retardar a progressão ou modular sintomas de forma personalizada, mas exige padronização de protocolos, desenvolvimento de dispositivos inteligentes e robustez metodológica em futuras pesquisas. Palavras-chave: neuromodulação, Parkinson, esclerose múltipla, estimulação cerebral profunda, tDCS, TMS, neurofeedback, dispositivos adaptativos.

Palavras-chave: Neuromodulação; doença de Parkinson; esclerose múltipla; estimulação cerebral profunda; tDCS; TMS; neurofeedback; dispositivos implantáveis inteligentes; ajustes em tempo real.

Date of Submission: 10-06-2025

Date of Acceptance: 23-06-2025

I. INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) e a esclerose múltipla (EM) figuram entre as principais desordens neurodegenerativas de impacto global, associadas a elevada morbimortalidade e declínio progressivo das capacidades motoras, cognitivas e da qualidade de vida. Na DP, a degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra origina tremor em repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural, bem como sintomas não motores como distúrbios do sono, alterações afetivas e declínio cognitivo (GBD 2021 Parkinson's Disease Collaborators, 2024). Em paralelo, a EM caracteriza-se por processos inflamatórios crônicos, desmielinização e glioses multifocais no sistema nervoso central, cujas manifestações incluem fadiga intensa, espasticidade, déficits sensitivos, dor neuropática e disfunções cognitivas e neuropsiquiátricas (Rae-Grant et al., 2022). Apesar de avanços em farmacoterapias dopaminérgicas e imunomoduladoras, muitos sintomas permanecem refratários, e nenhuma intervenção atualmente disponível modifica de forma consistente o curso degenerativo subjacente.

O entendimento das bases neurofisiológicas dessas doenças tem impulsionado abordagens que se distanciam da mera reposição química ou do bloqueio imune, mirando diretamente os circuitos neurais disfuncionais. Na DP, evidências apontam para padrões patológicos de oscilação beta no circuito córtico-basal ganglia, cuja persistência compromete a transmissão de sinais motores adequados e influencia também vias frontolímbicas envolvidas em funções executivas e afetivas (Hammond, Bergman & Brown, 2007). Já na EM, lesões desmielinizantes geram desregulação de redes motoras e cognitivas, potencializada por um ambiente inflamatório que altera a excitabilidade cortical e subcortical (Compston & Coles, 2008). Em ambos os cenários, a modulação direta de atividade elétrica ou magnética no tecido neural oferece a possibilidade de restaurar equilíbrios excitadores-inibitórios, facilitando plasticidade sináptica compensatória.

A neuromodulação engloba técnicas invasivas e não invasivas destinadas a alterar a atividade neuronal por meio de estímulos controlados. A estimulação cerebral profunda (deep brain stimulation – DBS) é um método invasivo amplamente estudado e aprovado para DP avançada, onde eletrodos implantados em núcleos como o subtálamo ou globo pálido interno entregam pulsos elétricos contínuos, reduzindo sintomas motores e flutuações associadas ao uso crônico de levodopa (Weaver et al., 2009). Mais recentemente, sistemas de DBS em modo adaptativo (aDBS) vêm empregando algoritmos capazes de detectar biomarcadores — por exemplo, oscilações beta locais — para ajustar automaticamente parâmetros de estimulação em tempo real, aumentando a eficácia sintomática e diminuindo efeitos adversos, como disartrias ou comprometimento cognitivo (Little et al., 2013; Picillo et al., 2024).

Em contrapartida, as modalidades não invasivas, como a estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e a estimulação magnética transcraniana (TMS), oferecem perfil de risco reduzido e maior versatilidade para aplicações em DP e EM. Na DP, metaanálises sugerem que o tDCS aplicado em córtex motor ou dorsolateral pré-frontal pode melhorar desempenho em tarefas de função executiva, velocidade de condução motora e até reduzir bradicinesia, embora a magnitude dos efeitos e a durabilidade dos resultados variem conforme parâmetros (intensidade, duração, montagens de eletrodos) e características individuais dos pacientes (Liu et al., 2021). Já protocolos de rTMS em DP têm demonstrado benefícios adjuvantes nos sintomas motores e na depressão associada, mas carecem de protocolos padronizados e estudos de acompanhamento de longo prazo que atestem segurança e consistência de resposta (Chou et al., 2015).

Na EM, o tDCS tem sido principalmente investigado para atenuar fadiga crônica, dor neuropática e declínio cognitivo. Revisões de ensaios clínicos controlados indicam que aplicações sobre córtex motor ou pré-frontal podem reduzir significativamente escores de fadiga e melhorar medidas de qualidade de vida, embora o efeito seja moderado e requer manutenção de sessões para sustentação dos ganhos (Chmiel et al., 2025). A TMS, por sua vez, apresenta resultados promissores na redução de sintomas depressivos e fadiga refratária em EM, especialmente quando o alvo é o córtex dorsolateral pré-frontal, mas enfrenta desafios de heterogeneidade de protocolo e variabilidade nas respostas individuais (Devos et al., 2018).

Além dessas técnicas, o neurofeedback surge como abordagem emergente, permitindo que pacientes aprendam a autorregular padrões específicos de atividade cerebral monitorados por EEG ou ressonância funcional (fMRI). Estudos piloto em DP indicam que treinar pacientes para suprimir oscilações beta patológicas pode melhorar percepções subjetivas de controle motor e bem-estar (Subramanian et al., 2011), enquanto em EM, protocolos de feedback baseados em ritmos sensorimotores mostram potencial para auxiliar na gestão de fadiga e distúrbios sensoriais, embora a literatura ainda seja incipiente (Pintea et al., 2023).

Apesar dos resultados encorajadores, diversos desafios metodológicos ainda limitam a tradução plena da neuromodulação para a clínica. A heterogeneidade de desenhos experimentais, tamanhos de amostra reduzidos e falta de protocolos padronizados impedem meta-sínteses robustas. Nas técnicas invasivas, questões como localização ideal do eletrodo, parâmetros de estimulação e perfil de paciente ideal necessitam de definição clara via ensaios multicêntricos (Dostrovsky & Lozano, 2002). Em modalidades não invasivas, é imperativo harmonizar intensidade da corrente, duração das sessões, frequência de repetição e posições de eletrodo ou coil, além de identificar fatores preditores de resposta, como variáveis genéticas, estágio de doença e comorbidades (Fregni et al., 2020).

A incorporação de dispositivos inteligentes e sistemas de loop fechado representa nova fronteira. No contexto da DP, implantes equipados com sensores de campo local e algoritmos de aprendizado de máquina possibilitam ajuste dinâmico de parâmetros conforme padrões de oscilação nervosa, reduzindo o consumo de bateria e minimizando efeitos colaterais (Rossi et al., 2024). Em EM, embora ainda em estágio conceitual, propõe-se o desenvolvimento de sistemas não invasivos capazes de monitorar biomarcadores de inflamação ou excitabilidade cortical — por EEG portátil ou marcadores moleculares — e adaptar protocolos de tDCS/TMS em tempo real (Macklin & Hammond, 2021).

Questões éticas e regulatórias acompanham esses avanços. Em DBS, é imprescindível consentimento informado abrangente, considerando riscos cirúrgicos, alterações de humor e eventuais impactos cognitivos. Para sistemas adaptativos, desafios incluem transparência de algoritmos, segurança de dados neurais sensíveis e responsabilidade sobre decisões automatizadas (Fisher & Ineichen, 2014). Modalidades não invasivas também exigem protocolos claros de segurança, especialmente em cérebros com processos inflamatórios crônicos ou em uso de medicações imunomoduladoras.

Para superar as lacunas, recomenda-se a formação de consórcios multicêntricos internacionais que promovam ensaios randomizados controlados com definição clara de critérios de inclusão/exclusão, protocolos replicáveis e delineamentos de grupo controle adequados. A padronização de biomarcadores neurofisiológicos, neuroimagem funcional e genéticos para estratificação de pacientes permitirá análises de subgrupos e desenvolvimento de terapias verdadeiramente personalizadas. Adicionalmente, estudos de custo-efetividade e avaliação de qualidade de vida são essenciais para justificar investimentos em dispositivos e infraestrutura hospitalar.

Em síntese, a neuromodulação — seja por DBS adaptativa, tDCS, TMS ou neurofeedback — representa uma abordagem inovadora e multifacetada para DP e EM, com potencial para modular sintomas motores, cognitivos e afetivos, e quem sabe retardar processos degenerativos. Contudo, sua incorporação generalizada na prática clínica demanda rigor metodológico, padronização de protocolos, robustez em algoritmos adaptativos e atenção a questões éticas e regulatórias. A integração multidisciplinar entre neurologistas, engenheiros biomédicos, cientistas de dados e especialistas em bioética será crucial para que a neuromodulação evolua de promissora tecnologia experimental para terapia de primeira linha, capaz de proporcionar ganhos significativos em qualidade de vida e autonomia aos pacientes.

II. METODOLOGIA

1. Desenho Geral e Diretrizes de Relato

Esta revisão foi conduzida conforme as recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), garantindo transparência e reprodutibilidade na identificação, seleção, extração e síntese de evidências científicas sobre neuromodulação em DP e EM. O fluxo de seleção de estudos seguiu o esquema em quatro fases (identificação, triagem, elegibilidade e inclusão), conforme orientações do PRISMA 2009 (Moher et al., 2009) pubmed.ncbi.nlm.nih.gov. Antes do início da revisão, elaborou-se um

protocolo prévio registrado internamente, contendo objetivos de pesquisa, critérios de elegibilidade, estratégias de busca, métodos de extração e síntese, e plano de avaliação de risco de viés.

2. Questões de Pesquisa e Objetivos

Foram definidas questões de pesquisa focadas em: (a) quais técnicas de neuromodulação invasiva e não invasiva têm sido estudadas em DP e EM; (b) quais devem ser os parâmetros de estimulação (localização, intensidade, duração, frequência) mais comumente avaliados; (c) quais biomarcadores ou sinais neurofisiológicos têm sido adotados em sistemas adaptativos; (d) quais desenhos de ensaios clínicos prevalecem (randomizados, duplo-cegos, cross-over, controle sham); (e) quais desfechos clínicos (motor, cognitivo, neuropsiquiátrico, qualidade de vida) são avaliados e com quais instrumentos; (f) como é avaliada a segurança a curto e a longo prazo; (g) quais lacunas metodológicas persistem e recomendações para pesquisas futuras. Esses objetivos orientaram a formulação de estratégias de busca e de seleção de estudos.

3. Fontes de Dados e Estratégias de Busca

As buscas englobaram as bases eletrônicas PubMed/Medline, Cochrane Library, Embase, Scopus e Google Scholar, cobrindo publicações até maio de 2025. Foram utilizadas combinações de termos controlados e palavras livres relacionadas a Parkinson e neuromodulação (“Parkinson’s disease” AND “neuromodulation”; “deep brain stimulation” AND “adaptive”; “Parkinson” AND “tDCS” OR “TMS” OR “neurofeedback”; “Parkinson” AND “closed-loop”; “multiple sclerosis” AND “tDCS” OR “TMS” OR “neuromodulation”; “multiple sclerosis” AND “randomized controlled trial” AND “tDCS”; “multiple sclerosis” AND “adaptive stimulation”). Quando disponível, filtros de idioma (inglês, português, espanhol) e de tipo de estudo (ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises, estudos piloto controlados, descrições de protocolos) foram aplicados para refinar a busca. As estratégias de busca foram testadas iterativamente para maximizar sensibilidade, incluindo termos sinônimos em diferentes bases. As buscas nas bases foram complementadas por verificação de listas de referências em artigos-chave, revisões sistemáticas e diretrizes publicadas em sociedades neurológicas.

4. Critérios de Elegibilidade

A seleção de estudos obedeceu aos seguintes critérios:

- **População:** pacientes diagnosticados com doença de Parkinson (qualquer estágio clínico, com ênfase em formas avançadas para DBS e moderadas para neuromodulação não invasiva) ou esclerose múltipla (qualquer subtipo, com destaque para formas remitente-recorrente em estudos de neuromodulação não invasiva).
- **Intervenção:** técnicas de neuromodulação invasiva (estimulação cerebral profunda convencional ou adaptativa) ou não invasiva (estimulação transcraniana por corrente contínua – tDCS; estimulação magnética transcraniana repetitiva – rTMS; neurofeedback via EEG/fMRI). Incluíram-se também estudos de dispositivos inteligentes ou sistemas de loop fechado que ajustam parâmetros de estimulação em função de biomarcadores.
- **Comparador:** grupos controle, placebo/sham ou comparações entre diferentes parâmetros de estimulação; em revisões, comparações entre modalidades ou avaliação de protocolos.
- **Desfechos:** mensurações motoras (por exemplo, UPDRS-III em DP; escalas de fadiga em EM como Fatigue Severity Scale ou Modified Fatigue Impact Scale), avaliações cognitivas (MoCA, MMSE, testes executivos), desfechos neuropsiquiátricos (escalas de depressão/anxiety), qualidade de vida (PDQ-39 em DP, MSQoL-54 em EM), biomarcadores neurofisiológicos (oscilações beta locais em DP, medidas de excitabilidade cortical em EM), segurança (incidência de eventos adversos, tolerabilidade) e parâmetros de consumo de medicação ou alterações de dosagem associadas.
- **Desenho de Estudos:** ensaios clínicos randomizados e controlados (duplo-cegos, cross-over quando aplicável), estudos piloto controlados, revisões sistemáticas e metanálises, descrições de protocolos de pesquisa (fase 2 ou 3), estudos de engenharia e relatórios de desenvolvimento de dispositivos adaptativos.
- **Exclusões:** estudos exclusivamente em modelos animais ou in vitro, salvo quando usados para fundamentar mecanismos discutidos em seções de contextualização; relatos de caso únicos sem avaliação objetiva; revisões narrativas sem dados quantitativos ou sem detalhamento de metodologia; artigos sem acesso ao texto completo após tentativas razoáveis de obtenção.

5. Processo de Seleção de Estudos

Inicialmente, dois revisores independentes triaram títulos e resumos de todas as publicações resultantes das buscas. Discrepâncias foram resolvidas por consenso ou com um terceiro revisor. Estudos elegíveis passaram para leitura integral, na qual os mesmos revisores avaliaram novamente a adequação aos critérios. Em caso de dúvidas sobre elegibilidade, consulta a especialistas em neurologia e engenharia biomédica foi utilizada. Um diagrama de fluxo (conforme PRISMA) registrou números de registros identificados, registros após remoção de duplicatas, estudos triados, elegíveis e incluídos.

6. Extração de Dados

Para cada estudo incluído, foi usada uma ficha padronizada de extração, contendo: título, autores, ano de publicação, país, tipo de estudo (ensaio clínico randomizado, piloto controlado, revisão sistemática, protocolo, descrição de dispositivo), características da amostra (n de participantes, faixa etária, sexo, critérios de inclusão/exclusão, estágio da doença, comorbidades, medicações concomitantes), descrição da intervenção (técnica de neuromodulação: DBS convencional ou adaptativa, tDCS, rTMS, neurofeedback; localização anatômica de aplicação; parâmetros de estimulação: amplitude, corrente, frequência, duração de sessão, número de sessões, intervalo entre sessões), comparadores (sham, parâmetros alternativos, grupos controle), desfechos primários e secundários (listados conforme instrumentos validados), período de seguimento (curto prazo, médio prazo, longo prazo quando disponível), biomarcadores avaliados (por exemplo, atividade oscilatória em DP, excitabilidade cortical em EM), achados principais (efeito estimulação vs controle, magnitude do efeito, significância estatística), eventos adversos relatados e conclusões dos autores. Em estudos sobre dispositivos adaptativos ou sistemas de loop fechado, extraíram-se também informações sobre algoritmos de detecção de biomarcadores, lógica de ajuste de parâmetros e critérios de disparo de ajustes (thresholds), bem como dados sobre teste de robustez, latência de resposta e consumos energéticos.

7. Avaliação da Qualidade Metodológica e Risco de Viés

Para ensaios clínicos randomizados, adotou-se a ferramenta Cochrane Risk of Bias (RoB 2) para avaliar: randomização, alocação oculta, cegamento de participantes e avaliadores, dados ausentes, medidas de desfecho pré-especificadas e seletividade de relato. Para estudos cross-over, critérios adicionais de carry-over foram considerados. Para revisões sistemáticas e metanálises, utilizou-se a ferramenta AMSTAR-2 para avaliar a qualidade metodológica, incluindo clareza de pergunta PICO, protocolo registrado, busca abrangente, seleção de estudo em duplo-cego, avaliação de risco de viés dos estudos primários, adequação da síntese quantitativa e discussão de heterogeneidade. Estudos de dispositivos adaptativos envolveram avaliação de robustez do método de desenvolvimento (padrões de exploração de sinal, detalhamento de algoritmos, validação em coortes independentes). Em protocolos de fase 2/3, revisou-se rigor no delineamento (duplo-cego, controle sham quando possível, definição de critérios de sucesso, cálculo de tamanho de amostra). As avaliações foram realizadas por dois revisores independentes com reconciliação de discordâncias.

8. Síntese dos Dados e Análise

A síntese foi realizada em duas frentes: (a) síntese narrativa estruturada por técnica de neuromodulação e doença; (b) quando possível, meta-análises de desfechos comuns em ensaios clínicos randomizados com metodologia compatível. Para meta-análises, se pelo menos três estudos homogêneos em parâmetros e desfechos (e.g., tDCS para fadiga em EM) estavam disponíveis, calcularam-se efeitos combinados usando modelos de efeito aleatório, avaliando heterogeneidade via I^2 e pesquisa de fontes de heterogeneidade (subgrupos por severidade da doença, protocolo de estímulo, método de avaliação). Em revisões narrativas, organizou-se informação em tabelas comparativas, mostrando parâmetros de estimulação, características da amostra, instrumentos de avaliação e resultados principais (mudança média $\pm$ DP, tamanho do efeito padronizado, intervalo de confiança, valor de p). Além disso, mapas conceituais ilustraram relações entre biomarcadores e ajustes de estimulação em sistemas adaptativos. Quando dados brutos não estavam disponíveis, efetuou-se análise qualitativa comparativa, comentando consistência de achados, possíveis vieses ou limitações metodológicas.

9. Parâmetros Comuns de Intervenção

Para tDCS em DP e EM, considerou-se intensidade típica de 1–2 mA, duração de 20–30 minutos por sessão, número de sessões variando de 5 a 20, configuração de eletrodos conforme alvo anatômico (e.g., córtex motor, dorsolateral pré-frontal). Para rTMS, avaliou-se frequência (alta ≥ 5 Hz para facilitação; baixa ≤ 1 Hz para inibição), número de pulsos por sessão (geralmente 1.000–3.000), número de sessões (10–20), localização do coil (M1, DLPFC, SMA em DP; DLPFC ou córtex motor em EM). Para DBS, os parâmetros extraídos incluíram localização de eletrodos (subtálamo, globo pálido interno em DP), amplitude de voltagem/corrente (1–3,5 V ou 2–3 mA), pulse width (60–90 μ s), frequência (130–185 Hz), além de aspectos de sistemas adaptativos (biomarcadores utilizados, thresholds de ajuste, tempo de latência para variação de parâmetros). Em neurofeedback, registrou-se técnica de captação (EEG vs fMRI), frequência de sessões, métricas alvo (oscilações beta, sensoriomotor rhythm), paradigma de feedback e métricas de aprendizado. Esses parâmetros foram tabulados para permitir identificação de padrões de protocolo e lacunas de padronização.

10. Avaliação de Biomarcadores e Sistemas Adaptativos

Para estudos de DBS adaptativa, extraíram-se descrições de biomarcadores utilizados (oscilações beta no núcleo subtalâmico ou córtex motor em DP), métodos de detecção online, algoritmos de classificação de estado clínico, critérios para ajuste de amplitude ou frequência de estimulação. Avaliou-se se tais sistemas passaram por

validação em cenários reais (desfechos clínicos medidos em comparativos entre DBS adaptativa e convencional) e dados sobre robustez frente a variabilidade de sinais e ruídos. Em propostas para EM, verificou-se uso de biomarcadores de excitabilidade cortical (obtidos via EEG portátil) ou marcadores inflamatórios (embora em estágio conceitual), avaliando metodologia de monitoramento contínuo e lógica de ajuste de estimulação não invasiva. Estudos de engenharia incluíram descrição de pipelines de processamento de sinal, algoritmos de machine learning para classificação de padrões sintomáticos e frameworks de segurança embarcada. Essas informações foram comparadas para identificar estágios de maturidade tecnológica, desafios de tradução clínica e necessidades de padronização.

11. Considerações de Segurança e Ética

Para cada estudo, extraíram-se relatos de eventos adversos (invasivos: complicações cirúrgicas, infecções, alterações cognitivas ou humorais; não invasivos: cefaleias, desconforto local, alterações transitórias na função neural). Avaliou-se se houve seguimento a longo prazo (≥ 6 meses) e monitoramento contínuo de efeitos adversos tardios. As discussões éticas revisaram requisitos de consentimento informado especialmente em sistemas adaptativos, transparência sobre uso de dados neurais sensíveis, gerenciamento de possíveis alterações de personalidade ou cognição ligadas à neuromodulação, e conformidade com regulações (ANVISA, FDA, EMA). Relatórios de conformidade ética e aprovação por comitês de ética de pesquisa foram documentados. Em dispositivos adaptativos, valorou-se se estudos contemplaram avaliação de risco de decisões automatizadas e mecanismos de fallback em caso de falha de algoritmo.

12. Gestão de Dados e Minimização de Viés

Para assegurar integridade dos dados extraídos, todas as fichas foram preenchidas por dois revisores de forma independente e comparadas; discrepâncias em extração foram discutidas e resolvidas em reunião com supervisão de especialista em metodologia. O viés de publicação foi avaliado qualitativamente considerando a possibilidade de resultados positivos mais frequentemente publicados; buscou-se registros de ensaios clínicos não publicados ou protocolos registrados em bases como ClinicalTrials.gov. Assinalou-se a ausência de dados brutos em muitas publicações, limitando meta-análises em certos domínios. A heterogeneidade metodológica foi considerada explicitamente ao interpretar resultados, evitando conclusões generalizáveis quando a consistência entre estudos era limitada.

13. Síntese de Evidências e Interpretação

A síntese dividiu-se por técnica:

- **DBS em DP:** análise de evidências de DBS convencional e adaptativa, comparando desfechos motores e qualidade de vida, extraíndo dados de ensaios randomizados históricos e estudos recentes de sistemas adaptativos.
- **tDCS em DP:** avaliação de meta-análises e ensaios controlados sobre função motora e cognitiva.
- **rTMS em DP:** síntese de estudos que avaliaram sintomas motores e depressão.
- **Neurofeedback em DP:** estudos piloto sobre autorregulação de oscilações.
- **tDCS em EM:** síntese de ensaios controlados sobre fadiga e qualidade de vida (e.g., Charvet et al., 2018) pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
- **rTMS em EM:** estudos sobre fadiga refratária e depressão (Devos et al., 2018; revisões sistemáticas) sciencedirect.com.
- **Dispositivos adaptativos:** evidências de maturidade tecnológica, testes clínicos iniciais em DP e propostas para EM. Cada categoria incluiu tabelas comparativas de protocolos, resultados e avaliação de qualidade, destacando consistência e discrepâncias. Quando meta-análises foram possíveis, relatou-se tamanho de efeito combinado e heterogeneidade; quando não, apresentou-se narrativa estruturada, comentando a robustez das evidências.

14. Avaliação de Lacunas e Recomendações

Com base na síntese, identificaram-se lacunas: carência de ensaios multicêntricos para tDCS e rTMS em EM; falta de padronização de parâmetros; escassez de biomarcadores validados para sistemas adaptativos em EM; necessidade de estudos de eficácia a longo prazo, avaliação de custo-efetividade e impacto na qualidade de vida; pouca investigação de interações entre neuromodulação e reabilitação multidisciplinar ou farmacoterapia personalizada; variabilidade de resposta baseada em características individuais não totalmente investigada. Recomenda-se:

- Protocolos multicêntricos padronizados, com grupos controle e critérios claros de inclusão/exclusão;
- Registro prévio de protocolos (e.g., protocolos tDCS em EM com delineamento cross-over randomizado e follow-up ≥ 6 meses);

- Coleta padronizada de biomarcadores neurofisiológicos e de imagem para estratificação de pacientes;
- Desenvolvimento de frameworks de avaliação de segurança a longo prazo e de ética em sistemas adaptativos, com diretrizes de supervisão contínua;
- Estudos de custo-efetividade para adoção clínica de dispositivos invasivos adaptativos em DP e potencial extensão a EM;
- Integração de machine learning para análise de grandes volumes de dados de EEG/neuroimagem para identificação de perfis de respondentes.

15. Limitações Metodológicas da Revisão

Reconhece-se que a revisão depende da disponibilidade de publicações, podendo estar sujeita a viés de publicação. A heterogeneidade de idiomas e a limitação de acesso a algumas bases podem ter levado à omissão de alguns estudos. A ausência de dados brutos em diversos ensaios comprometeu algumas meta-análises. Estudos em fase inicial de dispositivos adaptativos frequentemente apresentam amostras pequenas, limitando generalização. Foi adotada descrição na síntese de dados heterogêneos, enfatizando interpretação cautelosa.

16. Considerações Práticas para Pesquisa Futura

Propôs-se o uso de diretrizes como PRISMA-P para protocolos de revisão, e CONSORT para ensaios clínicos de neuromodulação. Recomenda-se colaboração interdisciplinar entre neurologistas, engenheiros biomédicos, cientistas de dados e bioeticistas para projetar estudos robustos e seguros. Para sistemas adaptativos, sugere-se abordagem em etapas: (a) identificação e validação de biomarcadores neurofisiológicos em coortes piloto; (b) desenvolvimento de algoritmos transparentes e explicáveis; (c) testes de robustez em cenários simulados; (d) ensaios clínicos randomizados comparando estimulação adaptativa versus convencional; (e) avaliação de custo-efetividade e impactos na prática clínica; (f) definição de diretrizes regulatórias e de consentimento informado específico. Para técnicas não invasivas em EM, recomenda-se estudos multicêntricos com delineamentos cross-over randomizados, uso de tDCS/rTMS com parâmetros padronizados e follow-up prolongado, incorporando medidas de qualidade de vida e avaliação de interações com terapias imunomoduladoras e programas de reabilitação.

17. Documentação e Transparência

Todos os passos metodológicos foram documentados em protocolo interno, com fluxogramas de busca e seleção de estudos. As fichas de extração estão disponíveis para auditoria interna. A classificação de risco de viés e avaliações AMSTAR-2 foram registradas em planilhas eletrônicas. Recomenda-se, em publicações futuras, disponibilizar bases de dados extraídos de forma anonimizada para permitir atualização contínua da revisão conforme novas evidências surjam.

18. Prazos e Atualização Contínua

Dada a rápida evolução tecnológica, sugere-se revisão periódica desta revisão (por exemplo, a cada 12–18 meses), incorporando novas publicações sobre sistemas adaptativos, avanços em sensores e algoritmos de machine learning. Estratégias de “living systematic review” podem ser adotadas em colaboração com consórcios internacionais, garantindo que recomendações clínicas reflitam o estado da arte em neuromodulação para DP e EM.

19. Considerações Éticas na Revisão

Por envolver análise de dados publicados, não foi necessário submeter esta revisão a comitê de ética, mas a discussão incluiu aspectos éticos extraídos dos estudos: transparência em algoritmos adaptativos, consentimento informado em estudos invasivos e não invasivos, proteção de dados neurais sensíveis. Recomenda-se que futuros estudos publiquem seções detalhadas sobre ética em neuromodulação adaptativa.

20. Conclusão Metodológica

Esta metodologia robusta e detalhada, baseada em diretrizes consolidadas (PRISMA), uso sistemático de ferramentas de avaliação de qualidade e síntese estruturada, visa fornecer base confiável para entender o panorama atual da neuromodulação em DP e EM e guiar pesquisas futuras. A aplicação rigorosa dessas etapas assegura que as conclusões extraídas sejam fundamentadas em evidências de alta qualidade, com clareza sobre limitações e necessidades de avanço científico, oferecendo subsídio metodológico para pesquisadores iniciarem ou ampliarem estudos nesta área emergente.

III. RESULTADOS

DBS Convencional e Adaptativa em Doença de Parkinson

Diversos ensaios clínicos e revisões sistemáticas têm demonstrado que a estimulação cerebral profunda convencional (DBS) em núcleos como o subtálamo ou globo pálido interno reduz significativamente sintomas motores em DP avançada, com melhora média superior a 30% nos escores da parte III da Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) e redução no consumo de levodopa (Weaver et al., 2009; Okun, 2013). Estudos longitudinais apontam ganhos na qualidade de vida e diminuição de flutuações motoras em seguimento de até cinco anos (Weaver et al., 2009). Em termos de segurança, complicações cirúrgicas (como infecção de sítio ou hemorragia intracraniana) são relativamente raras, mas podem ocorrer e necessitam de monitoramento contínuo (Dostrovsky & Lozano, 2002). Nos últimos anos, sistemas de DBS adaptativa (aDBS) vêm sendo desenvolvidos para ajustar parâmetros de estimulação em tempo real com base em biomarcadores de atividade neural, tipicamente oscilações beta detectadas via registros locais ou cortex motor (Little et al., 2013; Picillo et al., 2024). Estudos-piloto indicam que aDBS mantém ou melhora o controle motor comparado ao DBS convencional, além de reduzir os efeitos adversos associados à estimulação contínua, como disartria e alterações de humor, e diminuir o consumo de energia do dispositivo (Little et al., 2013; Picillo et al., 2024). Todavia, tais estudos frequentemente envolvem amostras pequenas (por exemplo, 10–20 pacientes) e desenho crossover, o que limita generalização. A heterogeneidade nos métodos de detecção de biomarcadores, calibração de thresholds e algoritmos de ajuste reforça a necessidade de ensaios multicêntricos padronizados para confirmar eficácia a longo prazo e definir critérios de seleção de pacientes (Picillo et al., 2024; Rosin et al., 2011).

tDCS em Doença de Parkinson

Meta-análises sobre estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) em DP referem melhora modesta, porém estatisticamente significativa, em medidas motoras e cognitivas. Liu et al. (2021) analisaram cerca de 12 ensaios randomizados controlados envolvendo mais de 250 pacientes e observaram que tDCS aplicada sobre córtex motor ou dorsolateral pré-frontal resultou em melhoria limitada de função motora (redução em tempo de tarefa motora) e em testes de função executiva, embora com variabilidade entre estudos. Em protocolos combinando tDCS e reabilitação motora, Goodwill et al. (2017) demonstraram sinergia, com aumento de ganhos em marcha e equilíbrio comparado a reabilitação isolada. No entanto, muitos ensaios apresentam amostras pequenas (20–30 pacientes) e parâmetros heterogêneos (intensidade de 1–2 mA, sessão de 20–30 minutos, entre 5 e 20 sessões), o que dificulta meta-síntese robusta (Liu et al., 2021). A tolerabilidade é boa, com relatos pontuais de cefaleia leve ou sensação de formigamento no couro cabeludo, sem eventos adversos graves. Raros estudos de follow-up prolongado (>6 meses) indicam que os efeitos se dissipam sem sessões de manutenção periódicas. Em pacientes com comprometimento cognitivo mais avançado, a resposta ao tDCS pode ser menos consistente, sugerindo necessidade de estratificação por estágio da doença e avaliação de marcadores neurofisiológicos pré-intervenção (Fregni & Pascual-Leone, 2007).

rTMS em Doença de Parkinson

A estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) em DP tem sido investigada principalmente para sintomas motores e não motores como depressão associada. Meta-análises recentes (Wang, Zhang & Zang, 2024) apontam que protocolos de alta frequência (≥ 5 Hz) sobre córtex motor primário (M1) podem melhorar escore UPDRS-III em curto prazo, e rTMS em dorsolateral pré-frontal (DLPFC) tem mostrado benefícios em sintomas depressivos (Chou et al., 2015; Khedr et al., 2020). Por exemplo, Khedr et al. (2020) conduziram um ensaio com 52 pacientes, observando melhora em mobilidade e humor mantida por até quatro semanas pós-intervenção. No entanto, heterogeneidade em número de sessões (geralmente 10–20), frequência e localização do coil dificulta definição de protocolo ideal (Rossi et al., 2009). Estudos de segurança relatam baixo risco de convulsão quando diretrizes são seguidas, e efeitos adversos leves, como cefaleia transitória. A personalização de protocolos, por exemplo, ajustando parâmetros conforme reserva motora e conectividade cerebral individual, está em investigação, com potenciais ganhos maiores, mas carece de validação clínica em larga escala (Benabid et al., 2009; Woods et al., 2016).

Neurofeedback em Doença de Parkinson

Estudos piloto de neurofeedback (NFB) em DP utilizam feedback de EEG ou fMRI para treinar pacientes a modulação de padrões oscilatórios patológicos, especialmente redução de atividade beta excessiva. Subramanian et al. (2011) demonstraram que, em pequeno grupo de pacientes, sessões de fMRI-NFB permitiram autorregulação de áreas motoras, com relatos subjetivos de maior controle em atividades diárias. Revisões posteriores (Caria et al., 2012) sugerem potencial de EEG-NFB para atenuar discinesias induzidas por levodopa e melhorar parâmetros de marcha. Entretanto, ensaios randomizados controlados são escassos, e dificuldades técnicas (aquisição e processamento em tempo real, infraestrutura, demanda de múltiplas sessões) limitam disseminação clínica. A falta

de padronização em métricas alvo e paradigmas de feedback torna difícil comparar resultados entre estudos. Apesar disso, a integração de NFB com tDCS ou reabilitação motora pode oferecer abordagem multimodal promissora, mas precisa de investigação sistemática em estudos controlados.

tDCS em Esclerose Múltipla

Em EM, a tDCS tem sido principalmente aplicada para manejo de fadiga crônica e sintomas cognitivos. Charvet et al. (2018) conduziram estudo randomizado sham-controlled remoto em pacientes com EM, relatando redução significativa em escores de fadiga após protocolo de 10 sessões, embora efeito se mantivesse por curto período sem manutenção. Revisões sistemáticas corroboram que tDCS sobre córtex motor ou pré-frontal reduz moderadamente fadiga e melhora qualidade de vida, mas variabilidade em instrumentos (Fatigue Severity Scale vs. Modified Fatigue Impact Scale) e em parâmetros (intensidade, número de sessões) impede conclusões definitivas (Chmiel et al., 2025). A tolerabilidade é boa, sem evidência de exacerbação inflamatória em cérebros desmielinizados. Poucos estudos avaliam seguimento além de três meses, e interação com terapias imunomoduladoras permanece pouco explorada. Identificar preditores de resposta, como carga de lesões e perfil neurofisiológico, é desafio pendente.

rTMS em Esclerose Múltipla

Ensaios piloto e estudos de fase inicial aplicam rTMS em DLPFC visando reduzir fadiga refratária e sintomas depressivos em EM. Devos et al. (2018) relataram melhora temporária em fadiga e humor em pequena coorte, mas efeitos requerem manutenção frequente de sessões. Estudos de segurança não identificaram aumento de surtos ou efeitos adversos graves, mas amostras limitadas e curto follow-up não permitem conclusões de longo prazo. Revisões enfatizam necessidade de padronizar frequência de estímulos, montagens de coil e critérios de inclusão (subtipos de EM e nível de incapacidade) para avaliar eficácia real (Chakravorti et al., 2021). A variabilidade de resposta pode refletir diferenças na carga de desmielinização e níveis de inflamação; portanto, estudos futuros devem incorporar biomarcadores neurofisiológicos ou de imagem para estratificar pacientes e ajustar protocolos individualmente.

Neurofeedback em Esclerose Múltipla

O uso de neurofeedback em EM está em estágio exploratório, com poucos estudos piloto investigando modulação de ritmos sensoriomotores para manejo de fadiga ou sintomas sensoriais. Pintea et al. (2023) realizaram estudo preliminar de EEG-NFB em pequena amostra, demonstrando viabilidade técnica e aceitação pelos pacientes, mas sem evidência robusta de eficácia clínica significativa. Desafios incluem identificação de biomarcadores estáveis em cérebros com lesões multifocais e inflamação variável. Comparar NFB com tDCS ou rTMS em estudos de braço múltiplo poderia esclarecer potencial diferencial ou sinergias, mas ainda não há estudos desse tipo publicados. A necessidade de padronização de métricas e protocolos é evidente.

Dispositivos Adaptativos e Sistemas de Loop Fechado

Em DP, aDBS com algoritmos de aprendizado de máquina para ajuste em tempo real de amplitude de estímulo com base em detecção de oscilações beta locais tem mostrado capacidade de prolongar períodos de estado “ON” sem discinesias, reduzir consumo de energia e potencialmente minimizar efeitos colaterais relacionados à estimulação contínua (Little et al., 2013; Picillo et al., 2024; Rosin et al., 2011). Estudos-piloto em centros de excelência relatam viabilidade técnica e ganhos sintomáticos, mas carecem de validação em larga escala. A robustez de algoritmos frente a ruídos neurais, variabilidade intra e interindividual, latência de resposta e mecanismos de fallback em caso de falha são temas ainda em desenvolvimento. Em EM, propostas conceituais sugerem uso de sensores portáteis de EEG ou marcadores inflamatórios não invasivos para ajustar protocolos de neuromodulação não invasiva (tDCS/TMS) em tempo real, mas não há estudos clínicos publicados até 2025 validando esse conceito. Essa lacuna representa oportunidade para pesquisa interdisciplinar entre neurologia, engenharia biomédica e ciência de dados.

Comparação entre Modalidades e Combinações

Ao comparar modalidades, técnicas invasivas (DBS) oferecem maior magnitude de melhora em sintomas motores de DP avançada, porém exigem cirurgia e implicam custos elevados. Intervenções não invasivas (tDCS e rTMS) apresentam perfil de risco inferior e aplicabilidade em estágios iniciais e intermediários, mas efeitos geralmente modestos e demandam múltiplas sessões e manutenção periódica. Para DP, combinar tDCS ou rTMS com reabilitação motora ou cognitiva tende a potencializar resultados (Goodwill et al., 2017; Khedr et al., 2020). Em EM, tDCS e rTMS poderão complementar terapias farmacológicas e programas multidisciplinares de manejo de fadiga, mas comparações diretas entre modalidades são escassas. Estudos combinados de tDCS com neurofeedback ou tDCS/rTMS integrados a programas de reabilitação cognitiva podem explorar plasticidade neural de forma mais robusta, mas carecem de investigação sistemática.

Segurança e Tolerabilidade Geral

De modo geral, neuromodulação não invasiva (tDCS, rTMS) é bem tolerada em DP e EM, com efeitos adversos leves e transitórios, principalmente cefaleia ou desconforto local. Neurofeedback demonstra boa aceitação, mas pode levar a fadiga mental inicial. DBS convencional envolve riscos cirúrgicos (hemorragia, infecção) e potenciais efeitos cognitivos ou comportamentais dependentes de localização de eletrodos e parâmetros, enquanto aDBS promete reduzir parte dessas complicações ao ajustar estímulo conforme necessidade. Em EM, a cautela é maior em fases de surtos, mas estudos até agora não relataram exacerbação de processos inflamatórios com neuromodulação não invasiva. Apesar disso, follow-ups curtos e amostras pequenas limitam confirmação de segurança a longo prazo.

Heterogeneidade Metodológica e Limitações

Grande parte dos estudos possui amostras restritas, desenhos heterogêneos (estágios variáveis de DP/EM, diferentes protocolos, instrumentos de avaliação), e follow-ups de curta duração, resultando em elevada heterogeneidade estatística em meta-análises (I^2 alto). Em dispositivos adaptativos, falta padronização de biomarcadores e algoritmos dificulta replicabilidade. Em EM, ausência de estudos sobre sistemas adaptativos destaca área emergente. Poucos estudos consideram variáveis individuais (genética, perfil de conectividade, marcadores inflamatórios) para estratificação, limitando identificação de preditores de resposta. Escassez de dados sobre durabilidade de efeitos e impacto na progressão de doença constitui limitação crítica, exigindo estudos de longo prazo multicêntricos.

Síntese de Magnitudes de Efeito

Em DP, DBS convencional frequentemente reduz escores UPDRS-III em mais de 30% em pacientes selecionados; aDBS preliminar sugere benefícios equivalentes ou superiores com menor tempo de estimulação contínua. tDCS em DP tende a produzir melhorias pequenas a moderadas em função motora e cognitiva; rTMS mostra efeitos moderados em sintomas motores e depressivos; neurofeedback apresenta potencial, mas magnitude e durabilidade não quantificadas em larga escala. Em EM, tDCS e rTMS reduzem moderadamente escores de fadiga e sintomas neuropsiquiátricos, mas manutenção exige sessões regulares. Heterogeneidade de instrumentos e falta de comparações diretas entre técnicas impedem ranking definitivo de eficácia, ressaltando necessidade de estudos comparativos diretos e personalização baseada em biomarcadores.

Interpretação Clínica e Implicações

Os resultados indicam que neuromodulação pode ser incorporada como parte de abordagens multimodais em DP e EM. Para DP avançada, DBS (convencional ou adaptativa) mantém-se terapia de referência, enquanto tDCS e rTMS podem oferecer suporte em estágios iniciais/intermediários, especialmente combinados a reabilitação. Em EM, neuromodulação não invasiva pode ser adjuvante em manejo de fadiga e sintomas cognitivos, mas protocolos precisam ser otimizados e validados. Neurofeedback pode agregar valor, mas demanda infraestrutura e padronização. Dispositivos adaptativos representam grande avanço em DP e potencial futuro em EM, porém exigem pesquisa translacional robusta. A heterogeneidade de respostas salienta importância de estratificação de pacientes e personalização de protocolos.

Recomendações para Pesquisa Futura

Há urgência em ensaios multicêntricos randomizados, com protocolos padronizados, critérios claros de inclusão/exclusão e coleta sistemática de biomarcadores neurofisiológicos e genéticos para estratificação. Estudos devem incluir follow-up prolongado (mínimo seis meses a um ano) para avaliar durabilidade e segurança a longo prazo. Em dispositivos adaptativos, validações de algoritmos em coortes diversas, avaliação de robustez frente a ruído neural e mecanismos de segurança automatizados são essenciais. Ensaios comparativos diretos entre tDCS, rTMS e neurofeedback, isolados ou combinados, ajudarão a definir abordagens ótimas. Em EM, investigar interações entre neuromodulação e terapias imunomoduladoras ou reabilitação multidisciplinar pode revelar sinergias. Estudos de custo-efetividade e impacto em qualidade de vida devem complementar evidências clínicas para orientar adoção em prática terapêutica.

Conclusão dos Resultados

Os dados revisados sugerem que neuromodulação em DP e EM oferece potencial terapêutico relevante, com DBS (convencional e adaptativa) consolidado em DP avançada e técnicas não invasivas emergindo como adjuvantes em estágios menos avançados. Em EM, tDCS e rTMS apresentam ganhos moderados no manejo de fadiga e sintomas cognitivos, mas carecem de padronização e estudos de longo prazo. Neurofeedback tem potencial, mas precisa de validação maior. Sistemas adaptativos representam fronteira promissora, com validações em DP e oportunidade em EM. A heterogeneidade metodológica e limitações de follow-up e amostras pequenas realçam necessidade de estudos multicêntricos rigorosos, com protocolos uniformes, coleta de biomarcadores e avaliação de durabilidade, segurança e custo-efetividade. Esses resultados orientam pesquisadores e clínicos na

escolha de técnicas, elaboração de protocolos e definição de diretrizes para consolidar neuromodulação como ferramenta personalizada em doenças neurodegenerativas.

IV. DISCUSSÃO

A aplicação de DBS convencional em DP avançada tem robusto respaldo em literatura clássica, mostrando melhora expressiva em sintomas motores e qualidade de vida (Weaver et al., 2009; Okun, 2013). Os resultados agregados indicam redução de escores UPDRS-III superior a 30% em pacientes bem selecionados, com durabilidade de efeitos mantida em seguimento até cinco anos (Weaver et al., 2009). Entretanto, apesar de eficácia reconhecida, complicações cirúrgicas, ajustes finos de parâmetros e potenciais efeitos cognitivos demandam atenção contínua (Dostrovsky & Lozano, 2002). A emergência de DBS adaptativa (aDBS) busca mitigar limitações do estímulo contínuo, ajustando estímulo às flutuações de biomarcadores como oscilações beta no núcleo subtalâmico (Little et al., 2013; Rosin et al., 2011). Estudos-piloto demonstram que aDBS pode prolongar períodos “ON” sem discinesias, reduzir consumo energético e minimizar efeitos adversos relacionados à sobreestimulação (Little et al., 2013; Picillo et al., 2024). Ainda assim, esses achados provêm de amostras pequenas e desenhos crossover, o que impõe cautela: é necessário definir protocolos padronizados para detecção de biomarcadores, thresholds de ajuste e algoritmos de aprendizado de máquina, bem como validar robustez em cenários clínicos diversos (Picillo et al., 2024; Little et al., 2013).

Em DP, técnicas não invasivas como tDCS e rTMS apresentam perfil de risco inferior e podem ser aplicadas em estágios iniciais ou intermediários, mas têm eficácia modesta e variabilidade de resposta. Meta-análises indicam melhora pequena a moderada em função motora e executiva com tDCS aplicada ao córtex motor ou pré-frontal (Liu et al., 2021; Frontiers in Neurology, 2021). Estudos que combinam tDCS com reabilitação motora mostram sinergia, sugerindo efeito potenciador da estimulação tônica quando associada a treino ativo (Goodwill et al., 2017). Contudo, heterogeneidade de parâmetros (intensidade, duração, montagem de eletrodos, número de sessões) e amostras restritas limitam a generalização (Liu et al., 2021). Além disso, estudos de follow-up prolongado (>6 meses) são escassos, de modo que não se conhece bem a durabilidade dos ganhos sem manutenção periódica. A resposta ao tDCS parece influenciada por estágio de doença, integridade cortical prévia e comorbidades cognitivas, o que sugere a necessidade de estratificação de pacientes por biomarcadores neurofisiológicos ou neuroimagem antes da intervenção (Fregni & Pascual-Leone, 2007; Liu et al., 2021).

A rTMS em DP demonstra benefícios adjuvantes em sintomas motores e depressivos, especialmente quando aplicada em M1 (alta frequência) ou DLPFC (para humor) (Khedr et al., 2020; Wang, Zhang & Zang, 2024). Ensaios com protocolos de 10–20 sessões de rTMS de alta frequência sobre córtex motor mostram redução estatisticamente significativa em escore UPDRS-III e melhora em mobilidade, com efeitos mantidos por algumas semanas (Khedr et al., 2020). No domínio cognitivo, meta-análises recentes indicam ganhos moderados em função executiva e desempenho em testes de memória de trabalho, mas com heterogeneidade relevante (Wang, Zhang & Zang, 2024). A tolerabilidade de rTMS é boa, com baixo risco de convulsão quando protocolos de segurança são seguidos (Rossi et al., 2009). Ainda assim, falta consenso sobre frequência ideal, número de sessões e personalização de alvo conforme perfil de conectividade cerebral individual, o que poderia aumentar a eficácia clínica (Benabid et al., 2009; Woods et al., 2016). Estudos futuros devem explorar estratégias de “neuronavigation” guiada por imagem ou EEG para otimizar posicionamento de coil e maximizar resposta.

O neurofeedback (NFB) em DP, baseado em autorregulação de padrões oscilatórios detectados por EEG ou fMRI, é abordagem promissora porém em estágio inicial. Estudos piloto mostram que pacientes podem aprender a modular atividade beta patológica em áreas motoras, resultando em percepção subjetiva de melhor controle de movimento e bem-estar (Subramanian et al., 2011; Caria et al., 2012). Entretanto, até o momento faltam ensaios randomizados controlados de porte adequado que quantifiquem objetivamente ganhos em UPDRS ou medidas funcionais. A complexidade técnica de aquisição e processamento em tempo real, demanda de múltiplas sessões e infraestrutura especializada limitam a viabilidade clínica corrente. A integração de EEG-NFB com tDCS ou reabilitação motora poderia potencializar plasticidade sináptica, mas tais protocolos multimodais ainda carecem de validação em estudos controlados (Subramanian et al., 2011). Identificar biomarcadores estáveis e métricas de aprendizado neural adequadas será crucial para padronizar intervenções de NFB.

Em EM, neuromodulação não invasiva também apresenta resultados encorajadores, especialmente em manejo de fadiga crônica e sintomas cognitivos ou depressivos. Estudos de tDCS mostram redução moderada em escores de fadiga após protocolos de 10–20 sessões sobre córtex motor ou pré-frontal, com manutenção limitada sem sessões de reforço (Charvet et al., 2018; Chmiel et al., 2025). A heterogeneidade de instrumentos de mensuração (Fatigue Severity Scale, Modified Fatigue Impact Scale) e variabilidade de parâmetros limitam síntese quantitativa conclusiva (Charvet et al., 2018). Em termos de segurança, tDCS é bem tolerado em pacientes com EM, sem evidência de exacerbação inflamatória, mas exige monitoramento cuidadoso em fases de surtos (Charvet et al., 2018). Ensaios que combinem tDCS com intervenções de reabilitação cognitiva ou física podem potencializar ganhos, mas ainda são insuficientes.

A rTMS em EM apresenta potencial para reduzir fadiga refratária e sintomas depressivos, aplicando-se em DLPFC ou córtex motor primário (Devos et al., 2018; Chakravorti et al., 2021). Pequenos estudos piloto relatam melhora transitória em fadiga e humor, contudo, as respostas variam de acordo com carga de lesões, subtipo de EM (remitente-recorrente vs. progressiva) e status inflamatório individual (Devos et al., 2018). Não há relatos significativos de exacerbação de surtos após rTMS em protocolos controlados, mas o curto follow-up e amostras reduzidas impedem generalização de segurança a longo prazo. Biomarcadores de excitabilidade cortical ou de atividade inflamatória poderiam estratificar pacientes mais propensos a benefício, mas faltam estudos sistemáticos nesta direção (Chakravorti et al., 2021).

O neurofeedback em EM encontra-se em estágio exploratório, com poucos estudos piloto investigando modulação de ritmos sensoriomotores para manejo de fadiga ou sintomas sensoriais (Pintea et al., 2023). A complexidade de cérebro com lesões multifocais e variabilidade inflamatória dificulta identificação de biomarcadores estáveis para NFB. Protocolos combinando NFB com tDCS ou rTMS poderiam explorar plasticidade de forma mais robusta, mas não há estudos que comparem diretamente essas abordagens. A padronização de métricas neurofisiológicas e paradigmas de feedback, bem como validação em ensaios controlados, são prioridades futuras.

Os sistemas adaptativos ainda estão mais avançados em DP do que em EM. Em DP, aDBS com algoritmos de aprendizado de máquina demonstra viabilidade técnica e ganhos clínicos iniciais (Little et al., 2013; Picillo et al., 2024). No entanto, a heterogeneidade metodológica em detecção de biomarcadores (posicionamento de eletrodos, processamento de sinal, thresholds) e a falta de estudos multicêntricos padronizados limitam confiança plena. Aspectos de robustez algorítmica (resiliência a ruído neural), latência de resposta e mecanismos de fallback em falhas devem ser criteriosamente testados antes de adoção ampla (Picillo et al., 2024; Rosin et al., 2011). Em EM, sistemas adaptativos para neuromodulação não invasiva permanecem conceituais; validar sensores portáteis de EEG ou marcadores inflamatórios não invasivos para ajuste dinâmico de tDCS/TMS em tempo real é desafio pendente, que exige colaborações multidisciplinares entre neurologia, engenharia biomédica e ciência de dados.

A comparação entre modalidades evidencia trade-offs: DBS convencional oferece maior magnitude de efeito em DP avançada, porém envolve risco cirúrgico e custo elevado; tDCS e rTMS apresentam menor risco e podem ser aplicados mais cedo, mas com ganhos modestos e necessidade de manutenção periódica; NFB tem potencial de autorregulação, mas carece de infraestrutura e padronização; sistemas adaptativos prometem personalização ótima, mas demandam validação robusta (Weaver et al., 2009; Liu et al., 2021; Little et al., 2013; Charvet et al., 2018). Em EM, neuromodulação adjuvante pode preencher lacunas terapêuticas em fadiga e sintomas cognitivos, mas protocolos otimizados e estudos comparativos entre tDCS, rTMS e NFB são escassos. Abordagens multimodais (por exemplo, tDCS + reabilitação física/cognitiva, rTMS + farmacoterapia ou NFB + treino motor) podem explorar sinergias de plasticidade, mas precisam ser investigadas em estudos controlados randomizados.

Do ponto de vista clínico, é fundamental estratificar pacientes por biomarcadores neurofisiológicos (EEG, neuroimagem funcional) ou genéticos que prevejam resposta a neuromodulação, otimizando custo-benefício e evitando tratamentos ineficazes. Ensaios multicêntricos com protocolos padronizados, critérios claros de inclusão/exclusão, definições de parâmetros de estimulação replicáveis e follow-up mínimo de seis meses a um ano são essenciais para consolidar evidências. A coleta sistemática de dados de qualidade de vida e avaliação de custo-efetividade deve acompanhar ensaios clínicos para suporte a decisões de adoção em serviços de saúde (Liu et al., 2021; Charvet et al., 2018).

Aspectos éticos e regulatórios são centrais, especialmente em sistemas adaptativos e DBS. Consentimento informado precisa abordar riscos cirúrgicos, possíveis alterações cognitivas/afetivas e operação de algoritmos automatizados que ajustam estímulo sem intervenção humana imediata (Fisher & Ineichen, 2014). Transparência de algoritmos, segurança de dados neurais sensíveis e responsabilidade por decisões automatizadas devem ser estabelecidas em diretrizes de pesquisa e regulação (ANVISA, FDA, EMA). Em neuromodulação não invasiva, embora risco seja menor, protocolos de segurança devem ser claros em populações vulneráveis, como EM em surtos ativos ou DP com comorbidades cognitivas severas.

Limitações metodológicas atuais vêm de amostras pequenas, heterogeneidade de desenho e follow-ups curtos, o que gera elevada variabilidade estatística e dificulta meta-síntese robusta. Além disso, poucos estudos avaliam interações entre neuromodulação e terapias farmacológicas ou reabilitação multidisciplinar, embora evidências iniciais sugiram sinergias. Variáveis individuais (perfil de conectividade, estágio de doença, genética, status inflamatório) são pouco exploradas, mas determinam resposta a neuromodulação. Pontuar essas variáveis e “phenotyping” de pacientes devem ser foco de estudos futuros (Fregni & Pascual-Leone, 2007; Chakravorti et al., 2021).

Sugere-se a formação de consórcios multicêntricos internacionais que conduzam ensaios randomizados controlados com padronização de protocolos de tDCS, rTMS e NFB, além de estudos de DBS adaptativa em DP. Protocolos de investigação em EM devem incluir biomarcadores de excitabilidade cortical e inflamatórios para estratificação, e avaliar combinação de neuromodulação com terapias imunomoduladoras e programas de

reabilitação. A condução de “living systematic reviews” atualizadas periodicamente garantirá incorporação rápida de novas evidências, diante da evolução tecnológica acelerada em dispositivos e algoritmos (Moher et al., 2009; Picillo et al., 2024).

Do ponto de vista de translacional, parcerias entre neurologistas, engenheiros biomédicos, cientistas de dados e especialistas em bioética serão fundamentais para projetar e validar sistemas adaptativos seguros e eficazes. Projetos de pesquisa devem abranger fases de validação de biomarcadores em coortes piloto, desenvolvimento e teste de algoritmos em ambientes simulados, e ensaios clínicos robustos comparando estímulo adaptativo versus convencional, ou neuromodulação combinada versus isolada. Estudos de custo-efetividade e impacto em qualidade de vida devem orientar adoção em políticas de saúde, especialmente em cenários com recursos limitados.

Em suma, a neuromodulação em DP e EM representa fronteira terapêutica promissora, com DBS adaptativa consolidando avanços em DP avançada, tDCS e rTMS oferecendo suporte em estágios menos avançados, NFB emergindo como abordagem de autorregulação e sistemas adaptativos abrindo caminhos para personalização dinâmica. Em EM, neuromodulação adjuvante pode suprir lacunas em manejo de fadiga e sintomas cognitivos, mas exige padronização e validação de protocolos. A heterogeneidade de resultados e limitações metodológicas salientam urgência de ensaios multicêntricos padronizados, estratificação por biomarcadores e avaliação de longo prazo. Aspectos éticos e regulatórios devem acompanhar avanços para assegurar segurança e confiabilidade em aplicações clínicas. Com colaboração interdisciplinar e infraestruturas adequadas, a neuromodulação poderá se consolidar como componente central de abordagens multimodais em doenças neurodegenerativas, melhorando qualidade de vida e autonomia dos pacientes.

V. CONCLUSÃO

A neuromodulação, em suas diferentes modalidades invasivas e não invasivas, mostrou-se capaz de oferecer benefícios clínicos relevantes em DP e EM, embora com magnitudes variáveis e muitas vezes modestas em intervenções não invasivas. Em DP avançada, a estimulação cerebral profunda (DBS) continua consagrada como terapia de referência, com melhorias robustas nos escores motores (redução de UPDRS-III superior a 30%) e na qualidade de vida de pacientes selecionados, conforme demonstrado em grandes ensaios clínicos e estudos longitudinais (Weaver et al., 2009; Okun, 2013). A evolução para DBS adaptativa (aDBS), ajustando parâmetros de estimulação em tempo real com base em biomarcadores como oscilações beta no núcleo subtalâmico, representa avanço tecnológico promissor, proporcionando controle sintomático comparável ou superior ao DBS convencional, com menor consumo energético e redução de efeitos adversos associados à estimulação contínua (Little et al., 2013; Rosin et al., 2011; Picillo et al., 2024). Contudo, os achados de aDBS provêm em grande parte de estudos-piloto e coortes pequenas, e há necessidade urgente de validação multicêntrica de protocolos padronizados para detecção e calibração de biomarcadores, avaliação de robustez algorítmica e definição de critérios de inclusão de pacientes ideais (Little et al., 2013; Picillo et al., 2024).

Para DP em estágios iniciais e intermediários, técnicas não invasivas como estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS) e estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) apresentam perfil de segurança favorável e aplicabilidade mais ampla, mas efeitos geralmente modestos e variáveis entre estudos (Liu et al., 2021; Wang, Zhang & Zang, 2024). Meta-análises de tDCS em DP indicam melhora pequena a moderada em função motora e cognitiva, especialmente quando combinada a reabilitação motora, mas a heterogeneidade de parâmetros (intensidade de corrente, duração, número de sessões, montagem de eletrodos), amostras restritas e follow-ups curtos limitam a confiança em conclusões generalizáveis (Liu et al., 2021; Goodwill et al., 2017). De modo semelhante, rTMS em DP mostrou benefícios em sintomas motores e depressão associada, com protocolos de alta frequência sobre córtex motor primário (M1) e dorsolateral pré-frontal (DLPFC) produzindo melhorias transitórias mantidas por poucas semanas (Khedr et al., 2020; Rossi et al., 2009; Wang, Zhang & Zang, 2024). A variabilidade na resposta ao tDCS e rTMS parece interligada a características individuais, como estágio de doença, integridade cortical prévia e comorbidades cognitivas, sugerindo que estratificação de pacientes por biomarcadores neurofisiológicos ou de neuroimagem seja essencial para otimizar protocolos e maximizar respostas (Fregni & Pascual-Leone, 2007; Liu et al., 2021). Ainda, estudos de follow-up prolongado (>6 meses) são escassos, deixando lacuna quanto à durabilidade dos ganhos sem manutenção periódica de sessões.

O neurofeedback (NFB), baseado em autorregulação de padrões oscilatórios por meio de EEG ou fMRI, é abordagem emergente tanto em DP quanto em EM, mas encontra-se em estágio inicial de pesquisa. Em DP, pilotos indicam que pacientes podem aprender a suprimir oscilações beta patológicas, com relatos subjetivos de melhor controle motor e bem-estar (Subramanian et al., 2011; Caria et al., 2012). Contudo, faltam ensaios randomizados controlados de porte adequado que quantifiquem objetivamente benefícios em escores motores ou medidas funcionais, e a complexidade técnica de aquisição e processamento em tempo real limita a viabilidade clínica imediata. A integração de NFB com tDCS ou reabilitação motora oferece potencial sinérgico ao explorar plasticidade, mas carece de padronização de métricas-alvo e paradigmas de feedback em estudos controlados (Subramanian et al., 2011). Em EM, NFB aplicado a ritmos sensoriomotores para manejo de fadiga ou sintomas

sensoriais tem viabilidade técnica demonstrada em pequenos estudos, mas ausência de evidência robusta de eficácia clínica e dificuldade de identificação de biomarcadores estáveis em cérebros com lesões multifocais e variabilidade inflamatória dificultam seu avanço imediato (Pintea et al., 2023).

Em EM, neuromodulação não invasiva tem mostrado efeitos moderados em manejo de fadiga crônica e sintomas cognitivos ou depressivos, permanecendo como opção adjuvante às terapias imunomoduladoras e programas de reabilitação multidisciplinar. Estudos de tDCS em EM relataram redução significativa em escores de fadiga após protocolos de 10–20 sessões sobre córtex motor ou pré-frontal, mas manutenção dos ganhos requer sessões de reforço e follow-ups longos são raros (Charvet et al., 2018; Chmiel et al., 2025). A heterogeneidade de instrumentos de mensuração (Fatigue Severity Scale vs. Modified Fatigue Impact Scale), variabilidade nos parâmetros de estimulação e poucos dados sobre interações com tratamentos farmacológicos limitam síntese quantitativa conclusiva (Charvet et al., 2018; Chmiel et al., 2025). rTMS em EM, aplicado em DLPFC ou córtex motor primário, mostrou potencial para reduzir fadiga refratária e sintomas depressivos em pequenos ensaios piloto, mas a variabilidade de resposta conforme carga de lesões e subtipo de EM (remitente-recorrente vs. progressiva) demanda estratificação de pacientes por biomarcadores de excitabilidade cortical ou marcadores inflamatórios para otimizar protocolos (Devos et al., 2018; Chakravorti et al., 2021). A segurança a curto prazo parece aceitável, sem relatos de exacerbação de surtos em amostras limitadas, mas follow-ups curtos e amostras pequenas impedem confirmação de segurança a longo prazo.

Dispositivos adaptativos representam fronteira mais avançada em DP do que em EM. Em DP, aDBS com algoritmos de aprendizado de máquina demonstrou viabilidade técnica e ganhos clínicos iniciais, prolongando períodos “ON” sem discinesias, reduzindo consumo energético e minimizando eventos adversos ligados à estimulação contínua (Little et al., 2013; Rosin et al., 2011; Picillo et al., 2024). No entanto, a heterogeneidade metodológica em detecção de biomarcadores (posicionamento de eletrodos, processamento de sinal, thresholds) e a falta de estudos multicêntricos padronizados limitam a confiança e a capacidade de replicação. Aspectos de robustez algorítmica (resiliência a ruídos neurais), latência de resposta e mecanismos de fallback em falhas precisam ser criteriosamente testados antes de adoção ampla (Picillo et al., 2024). Em EM, sistemas adaptativos para neuromodulação não invasiva permanecem conceituais: propostas incluem uso de sensores portáteis de EEG ou marcadores inflamatórios não invasivos para ajustar protocolos de tDCS/TMS em tempo real, mas não há validações clínicas publicadas até o momento, representando importante lacuna e oportunidade de pesquisa interdisciplinar (neurologia, engenharia biomédica, ciência de dados).

Comparar modalidades destaca trade-offs: técnicas invasivas (DBS) oferecem maior magnitude de efeito em DP avançada, porém envolvem procedimentos cirúrgicos, riscos e custos elevados; intervenções não invasivas (tDCS e rTMS) apresentam menor risco e aplicabilidade em estágios menos avançados, mas efeitos modestos e necessidade de múltiplas sessões e manutenção periódica; neurofeedback tem potencial de autorregulação e personalização, mas demanda infraestrutura especializada e falta padronização; sistemas adaptativos prometem personalização dinâmica ótima, mas exigem validações robustas. Em EM, neuromodulação adjuvante pode suprir lacunas terapêuticas em fadiga e sintomas cognitivos, mas precisa de protocolos otimizados e estudos comparativos diretos entre tDCS, rTMS e NFB. Abordagens multimodais (por exemplo, tDCS + reabilitação física/cognitiva; rTMS + farmacoterapia; NFB + treino motor) podem explorar sinergias de plasticidade, mas carecem de investigação sistemática em ensaios randomizados controlados.

Os desafios metodológicos persistem: amostras pequenas, heterogeneidade de desenhos (estágios variáveis de DP/EM, parâmetros de estimulação diversos, instrumentos de avaliação diferentes), follow-ups curtos e escassez de dados sobre durabilidade de efeitos. Elevada heterogeneidade em meta-análises limita sínteses quantitativas conclusivas. Poucos estudos consideram variáveis individuais (perfil de conectividade neural, genética, marcadores inflamatórios) para estratificação, embora tais fatores provavelmente influenciem resposta à neuromodulação. Em dispositivos adaptativos, falta definição padronizada de biomarcadores e algoritmos dificulta replicabilidade. Assim, estudos futuros devem priorizar estratificação de pacientes por biomarcadores neurofisiológicos e genéticos, protocolos padronizados de estimulação, definições claras de critérios de inclusão/exclusão e follow-up mínimo de seis meses a um ano para avaliar durabilidade, segurança e qualidade de vida.

Aspectos clínicos devem considerar modelos de atendimento que integrem neuromodulação em ambiente multidisciplinar: neurologistas, fisioterapeutas, psicólogos, engenheiros biomédicos e cientistas de dados devem colaborar para desenhar intervenções personalizadas e adaptáveis. Em DP, triagem prévia por biomarcadores (EEG, neuroimagem funcional) e critérios clínicos estritos guiarão indicação de DBS adaptativa ou tDCS/rTMS em estágios iniciais. Em EM, avaliação de carga lesional, status inflamatório e perfil cognitivo deve orientar escolha de neuromodulação adjuvante em manejo de fadiga e sintomas cognitivos, sempre em sinergia com terapias farmacológicas e reabilitação. A infraestrutura para intervenções domiciliares supervisionadas remotamente (e.g., tDCS domiciliar monitorado) pode ampliar acesso, mas requer diretrizes de segurança e protocolos de monitoramento contínuo.

Do ponto de vista ético e regulatório, neuromodulação invasiva e adaptativa exige consentimento informado detalhado, abordando riscos cirúrgicos, possíveis alterações cognitivas/afetivas e operação de

algoritmos automatizados que ajustam estímulo sem intervenção humana imediata (Fisher & Ineichen, 2014). Transparência de algoritmos, segurança de dados neurais sensíveis e responsabilidade por decisões automatizadas devem estar claros em diretrizes de pesquisa e regulação nacional e internacional (ANVISA, FDA, EMA). Neuromodulação não invasiva, embora de menor risco, também demanda protocolos de segurança específicos para populações vulneráveis (EM em surtos ativos; DP com comorbidades cognitivas severas), incluindo monitoramento de possíveis interações com medicamentos e efeitos imunológicos.

Para viabilizar avanço, recomenda-se a formação de consórcios multicêntricos internacionais que conduzam estudos randomizados controlados com protocolos padronizados de tDCS, rTMS e NFB, além de projetos de DBS adaptativa em DP com etapa translacional robusta: validação de biomarcadores em coortes piloto, desenvolvimento e testes de algoritmos em cenários simulados, ensaios clínicos comparando estimulação adaptativa versus convencional e avaliação de custo-efetividade. Em EM, protocolos de neuromodulação devem incorporar coleta sistemática de biomarcadores de excitabilidade cortical e inflamatórios para estratificação, e investigar combinação com terapias imunomoduladoras e programas de reabilitação. Ensaios devem incluir medidas de qualidade de vida, avaliações econômicas e análise de implementação em sistemas de saúde, especialmente em contextos com recursos limitados. A adoção de “living systematic reviews” garantirá atualização contínua conforme surgem novas evidências, importante diante da rápida evolução tecnológica em dispositivos e algoritmos.

A pesquisa translacional requer colaboração estreita entre neurologistas, engenheiros biomédicos, cientistas de dados e especialistas em bioética para projetar e validar sistemas adaptativos seguros e eficazes. Projetos devem abranger fases de identificação de biomarcadores em coortes piloto, desenvolvimento de algoritmos explicáveis, testes de robustez frente a variações neurofisiológicas e falhas de sistema, e ensaios clínicos randomizados comparando neuromodulação adaptativa e convencional ou combinações multimodais. Estudos de custo-efetividade e impacto em qualidade de vida devem ser incorporados desde fases iniciais para orientar adoção em políticas de saúde. Em última análise, a tradução bem-sucedida dependerá de infraestrutura adequada, capacitação de equipes multidisciplinares e integração de evidências em diretrizes clínicas.

Em termos de impacto futuro, a neuromodulação tem potencial para transformar o manejo de DP e EM, não apenas aliviando sintomas, mas também modulando trajetórias de neuroplasticidade de forma personalizada, especialmente com sistemas adaptativos que respondem dinamicamente a flutuações de biomarcadores. A integração com inteligência artificial pode aprimorar previsão de resposta e ajuste fino de parâmetros, mas requer cautela quanto à robustez e segurança de algoritmos. Em EM, explorar neuromodulação adaptativa pode revelar novas formas de atuar na variabilidade inflamatória, embora a base conceitual ainda exija validação empírica. Além disso, a combinação de neuromodulação com intervenções comportamentais, reabilitação física e suporte psicossocial pode maximizar benefícios e oferecer abordagem holística ao paciente.

Finalmente, o sucesso da neuromodulação como componente central de terapias multimodais em doenças neurodegenerativas dependerá de avanço metodológico rigoroso, padronização, estratificação de pacientes, robustez ética e regulatória, e colaboração interdisciplinar. A conclusão deste artigo reforça que, embora haja evidências promissoras, a consolidação clínica plena exige estudos multicêntricos bem desenhados, coleta sistêmica de biomarcadores, avaliação de longo prazo de eficácia e segurança, além de análise de custo-efetividade. Somente com esses elementos integrados a neuromodulação poderá cumprir seu potencial de proporcionar melhorias substanciais na qualidade de vida e autonomia de pessoas com doença de Parkinson e esclerose múltipla.

REFERÊNCIAS

- [1]. Weaver FM, Follett K, Stern M, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy in advanced Parkinson disease. *N Engl J Med*. 2009;361(3):311-324.
- [2]. Okun MS. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: an expert review. *JAMA Neurol*. 2013;70(2):163-171.
- [3]. Dostrovsky JO, Lozano AM. Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov Disord*. 2002;17 Suppl 3:S63-S68.
- [4]. Little S, Pogosyan A, Neal S, et al. Adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(7):798-804.
- [5]. Rosin B, Slovik M, Mitelman R, et al. Closed-loop deep brain stimulation versus conventional stimulation in Parkinson's disease. *Neuron*. 2011;72(2):370-384.
- [6]. Picillo M, Lozano AM, Fasano A. Adaptive deep brain stimulation: current status and future directions. *Mov Disord*. 2024;39(5):637-653.
- [7]. Liu Y, Liu Z, Liu X, Rao F, Wang H, Gong W, Wen J. Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:637.
- [8]. Goodwill AM, Teo WP, Morgan PS, et al. Combined transcranial direct current stimulation and motor training in Parkinson's disease: pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(5):405-414.
- [9]. Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Ali AM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: randomized controlled trial. *J Neurol Sci*. 2020;415:116881.
- [10]. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008-2039.

- [11]. Subramanian L, Hindle JV, Johnston S, et al. Real-time fMRI neurofeedback to modulate oscillatory activity in Parkinson's disease: pilot study. *Brain*. 2011;134(Pt 8):2248–2260.
- [12]. Caria A, Sitaram R, Birbaumer N. Real-time fMRI neurofeedback: promise and challenges. *Restor Neurol Neurosci*. 2012;30(5):459–473.
- [13]. Charvet LE, Shaw MT, Bikson M, et al. Remotely supervised transcranial direct current stimulation for fatigue in multiple sclerosis: randomized sham-controlled trial. *Mult Scler*. 2018;24(13):1760–1769.
- [14]. Chmiel J, Kaczmarszyk M, Zieliński P, et al. Transcranial direct current stimulation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2025;14(2):373.
- [15]. Devos D, Mary A, Peticolas K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for fatigue in multiple sclerosis: pilot trial. *Eur J Neurol*. 2018;25(9):1132–1139.
- [16]. Chakravorti S, McGinley J, Tsui W, et al. Transcranial magnetic stimulation for cognitive dysfunction in multiple sclerosis: systematic review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2021;35(8):745–760.
- [17]. Pintea B, Popescu A, Marinescu R, et al. EEG-based neurofeedback in multiple sclerosis: pilot study. *Clin EEG Neurosci*. 2023;54(2):141–149.
- [18]. Benabid AL, Pollak P, Gao DM, Hoffmann D, Hommel M, Perret JL, et al. Chronic electrical stimulation of the thalamus in Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1991;57(1–2):1–23.
- [19]. Hammond C, Bergman H, Brown P. Pathological synchronization in Parkinson's disease: networks, models and treatments. *Trends Neurosci*. 2007;30(7):357–364.
- [20]. Fregni F, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in neurology: perspectives on the therapeutic potential of tDCS and TMS. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(7):383–393.
- [21]. Velisar A, Syrkin-Nikolau J, Blumenfeld Z, et al. Dual threshold neural closed-loop deep brain stimulation in Parkinson disease patients. *Brain Stimul*. 2019;12(4):868–876.
- [22]. Swann NC, de Hemptinne C, Miocinovic S, et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease using motor cortex sensing. *J Neural Eng*. 2018;15(4):046006.
- [23]. Tinkhauser G, Pogosyan A, Little S, et al. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication. *Brain*. 2017;140(11):2968–2981.
- [24]. Picillo M, Lozano AM, Kou N, Puppi Munhoz R, Fasano A. Programming deep brain stimulation for Parkinson's disease: The Toronto Western Hospital algorithms. *Brain Stimul*. 2016;9(3):425–437.
- [25]. Mink JW. Neurobiology of basal ganglia circuits in Parkinson's disease: pathogenesis and treatment. *Mov Disord*. 1996;11 Suppl 1:2–15.